

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina

TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Susana Maria de Sá Laranjeira

Orientador
Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

Porto, Junho de 2017

**Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar para
obtenção do grau de Mestre em Medicina**

TÍTULO

Transmissão Materno-Infantil do Vírus da Imunodeficiência Humana

ESTUDANTE

Susana Maria de Sá Laranjeira

Estudante do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 201202116

Endereço eletrónico: susanamslaranjeira@hotmail.com

ORIENTADOR

Arlindo Paulo de Sá Guimas

Licenciatura em Medicina (Pré-Bolonha)

Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Junho de 2017

ÍNDICE

Resumo.....	3
Palavras-chave.....	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Keywords</i>	4
Lista de abreviaturas	5
Introdução.....	6
Objetivos	7
Materiais e métodos	7
Desenvolvimento	8
Epidemiologia e impacto mundial	8
Fisiopatologia da transmissão materno-infantil do VIH	9
Características do vírus	9
Papel dos anticorpos maternos.....	10
Transmissão intrauterina	10
Transmissão Intraparto	11
Transmissão Pós-parto.....	12
Outros fatores influenciadores da transmissão materno-infantil.....	13
Profilaxia da transmissão materno-infantil do VIH	14
Terapêutica antirretroviral.....	14
Recomendações atuais – Opção B+	16
Efeitos adversos da terapêutica antirretroviral	17
Teste materno para o VIH	18
Suplementação com vitamina A.....	19
Modo de parto adequado	19
Prática do aleitamento materno	21
Detecção da infeção pediátrica	22
Limitações dos programas de prevenção.....	23
Conclusão	24
Bibliografia	26

RESUMO

Introdução: A maioria das infecções pediátricas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é adquirida através da transmissão materno-infantil deste vírus e atualmente constitui um problema de saúde principalmente nos países subdesenvolvidos. Sem qualquer intervenção a taxa desta transmissão pode chegar até aos 45%.

Objetivos: Pretende-se com este trabalho reunir as evidências mais recentes sobre a prevenção da transmissão materno-infantil do VIH, abordando o seu impacto a nível mundial, a sua fisiopatologia e as estratégias atualmente implementadas.

Desenvolvimento: A transmissão materno-infantil do VIH pode ocorrer durante a gravidez, o parto ou o aleitamento materno. Da fisiopatologia sabe-se que alguns fatores podem influenciar a taxa de transmissão, sendo a carga viral materna o mais significativo, ao invés de outros fatores como os anticorpos maternos que têm um papel menos claro.

Os programas de prevenção atualmente implementados podem reduzir a taxa de transmissão para valores inferiores a 2% e as intervenções incluem a deteção precoce da infeção na grávida, a evitação do aleitamento materno, a escolha do modo adequado de parto, a terapêutica antirretroviral para a grávida/mãe e a terapêutica antirretroviral de curta duração para o bebé.

Conclusão: Os programas de prevenção estão em constante evolução e são cada vez mais eficazes na redução das taxas de transmissão. O conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia poderá ser útil no futuro para o desenvolvimento de estratégias mais direcionadas e eficazes. Atualmente o maior desafio encontra-se na implementação eficaz dos programas de profilaxia em países subdesenvolvidos e com recursos limitados, sendo necessários esforços adicionais para maximizar a adesão e a disponibilidade de cuidados nestes ambientes.

PALAVRAS-CHAVE

“Vírus da Imunodeficiência Humana”; “transmissão materno-infantil”; “gravidez”; “infecção pediátrica”; “profilaxia”; “terapêutica antirretroviral”.

ABSTRACT

Introduction: Most of Human Immunodeficiency Virus (HIV) pediatric infections are acquired through mother-to-child transmission and currently constitute a health problem primarily in underdeveloped countries. Without any kind of intervention, the rate of transmission can reach 45%.

Objectives: The aim of this work is to gather the most recent evidences on the prevention of mother-to-child transmission of HIV, approaching its impact worldwide, physiology and the strategies presently implemented.

Development: Mother-to-child transmission of HIV can occur throughout pregnancy, labor, delivery or breastfeeding. About the physiopathology it's known that some factors can influence the transmission rate, being the viral load the most significant one. On the other hand, other factors as the maternal antibodies have a less clear role.

The prevention programs implemented nowadays can reduce transmission rates to values lower than 2%. These interventions include early detection of maternal infection, avoidance of breastfeeding, suitable mode of delivery, antiretroviral therapy for the pregnant/mother and short course antiretroviral therapy for the baby.

Conclusions: Prevention programs are in constant evolution and becoming more and more effective at reducing transmission rates. A more profound knowledge regarding physiopathology might be useful in the future for the development of more focused and effective prevention strategies. Currently, the main challenge remains in the effective implementation of prophylactic programs in underdeveloped and resource-limited countries and additional efforts are needed to maximize adhesion and availability of care in these environments.

KEYWORDS

“Human Immunodeficiency Virus”; “mother-to-child transmission”; “pregnancy”; “pediatric infection”; “prophylaxis”; “antiretroviral therapy”.

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS – Organização Mundial de Saúde

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

TAR – Terapêutica antirretroviral

CHP – Centro Hospitalar do Porto

UNICEF – *United Nations Children's Fund*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TARc – Terapêutica antirretroviral combinada

NRTI – Inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

INTRODUÇÃO

Segundo estimativas da OMS e da UNAIDS, em 2015, estavam infectadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana cerca de 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo. Dessas, 2,1 milhões estavam classificadas como sendo novas infecções, sendo 150 000 registadas em crianças com idade inferior a 15 anos. (1,2)

Grande parte das infecções pediátricas por VIH ocorre em países subdesenvolvidos com recursos limitados, com mais de 90% a acontecer na África subsariana, o que é explicado pelas dificuldades em implementar medidas e recomendações de prática clínica nestes territórios.(3–5) Sem tratamento, as crianças infectadas através da mãe tem uma progressão da doença mais rápida, com uma mortalidade superior a 50% após 2 anos. (6)

A maioria das infecções pediátricas são adquiridas através da transmissão materno-infantil do VIH, podendo esta ocorrer durante a gravidez, o parto ou a amamentação. Sem medidas preventivas ou qualquer intervenção, a taxa de transmissão materno-infantil varia entre os 15% e os 45%.(3,7) Apesar disso e com a implementação eficaz de programas de prevenção da transmissão materno-infantil esta taxa pode ser reduzida para um valor inferior a 2%. (3–5)

A prevenção da transmissão materno-infantil do VIH é uma das 4 estratégias principais propostas pela OMS e pela UNAIDS para reduzir o número de crianças infectadas ou afetadas pelo VIH. São várias as intervenções eficazes na abordagem desta estratégia nomeadamente o teste pré-natal do VIH, a terapêutica antirretroviral durante a gravidez, o parto e o período pós-parto, as práticas obstétricas seguras e o aconselhamento na nutrição do recém-nascido. (8,9)

Mais de 80% das pessoas infectadas com o VIH encontram-se em idade reprodutiva (15 a 44 anos), sendo que muitos dos casais afetados, serodiscordantes ou seroconcordantes, manifestam o desejo de procriar. Com a redução eficaz da transmissão materno-infantil do VIH através de medidas preventivas em países desenvolvidos, não há razão para negar a possibilidade de planejar uma gravidez a estes casais desde que com os devidos cuidados reprodutivos. (10–12)

Com os programas de prevenção da transmissão materno-infantil e tratamento de adultos VIH positivos e com as melhorias na sua qualidade e a sua maior cobertura, o número anual de casos de nova infeção pelo VIH em crianças teve um decréscimo significativo de cerca de 58% do ano de 2000 para o ano de 2014. (4,13)

OBJETIVOS

Esta revisão bibliográfica tem como objetivos reunir as evidências mais recentes sobre a prevenção da transmissão materno-infantil do VIH, abordando a sua fisiopatologia, as estratégias atualmente implementadas e o seu impacto a nível mundial.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão têm como suporte material bibliográfico obtido através de uma pesquisa efetuada na base de dados PubMed e no UpToDate. Os artigos selecionados foram na sua maioria publicados nos últimos 10 anos. Foram utilizadas como palavras-chave de pesquisa as seguintes: “*mother-to-child*”, “*transmission*”, “*HIV*” e “*pregnancy*”.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia e impacto mundial

Segundo a OMS e a UNAIDS, em 2015, estavam infectadas com o VIH cerca de 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo. Dessas, 2,1 milhões estavam classificadas como sendo novas infeções, sendo 150 000 registadas em crianças com idade inferior a 15 anos, contrastando com as 490 000 registadas em 2000. A maior parte das novas infeções pediátricas acontecem em países subdesenvolvidos com recursos limitados, com mais de 90% a ter lugar na África Subsaariana. Atualmente 1,8 milhões de crianças vivem com infeção VIH mundialmente, e em 2015 morreram 110 000 crianças por causas relacionadas com a infeção VIH/SIDA. (1–5)

As crianças com infeção VIH que vivam em países de médios ou baixos rendimentos têm menor probabilidade de receberem TAR, se indicada, do que os adultos nesses mesmos ambientes, sendo que a infeção VIH não tratada nas crianças tem uma progressão mais rápida do que adultos não tratados. Na África subsaariana, mais de 50% das crianças infectadas com VIH morrem antes dos 2 anos de vida e 75% antes dos 3 anos de vida. (3,6,7)

Mundialmente, em 2015, cerca de 77% das estimadas 1,4 milhões de grávidas com infeção VIH estavam a receber terapêutica antirretroviral para a prevenção da transmissão materno-infantil do vírus, percentagem que se encontrava nos 50% em 2010. Contudo, em algumas regiões da África Subsaariana, do subcontinente indiano e do sudeste asiático, a cobertura de mulheres grávidas pela TAR é atualmente inferior a 41%, enquanto países como o Brasil, Uruguai ou a Namíbia têm taxas de cobertura superiores a 95%. (2,14)

Em Portugal, em 2014, verificaram-se 233 casos de mulheres grávidas infectadas com o VIH, sendo que no CHP/Maternidade Júlio Dinis foram registados 16 casos. A nível nacional foram registados 4 casos de crianças que adquiriram infeção VIH por transmissão materno-infantil, sendo que apenas 2 ocorreram em crianças filhas de mães portuguesas. (15)

Atualmente existem já países nos quais foi validada pela OMS a eliminação eficaz da transmissão materno-infantil do VIH. Cuba foi o primeiro a ser validado, em 2015, seguindo-se em 2016 a Tailândia e a Bielorrússia. (16)

Todavia, e apesar dos progressos contínuos que se vão atingindo, a OMS e a UNICEF projetam que em 2020 cerca de 1,9 milhões de crianças necessitem de tratamento para a infeção VIH.(17)

Fisiopatologia da transmissão materno-infantil do VIH

A maior parte das crianças nascidas de mães VIH positivas não adquirem a infeção, apesar da imunidade ainda imatura e da exposição prolongada. Contudo se as crianças forem infetadas, o curso da doença e a resposta ao tratamento difere dependendo do momento da infeção e da sua via. (18)

Um entendimento dos fatores que distinguem e que influenciam a transmissão, quer relacionados com o vírus, quer com a mãe e com o feto/criança, é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas dirigidas para a infeção VIH pediátrica.

Em termos de momentos, a transmissão materno-infantil do VIH pode ocorrer num de três: intrauterina, intraparto e pós-parto. (7,19,20)

Características do vírus

A grande maioria das infeções pelo VIH que ocorrem através de via sexual ou vertical são estabelecidas por uma única variante do vírus, com a infeção primária a ser determinada por uma população de vírus com uma diversidade de sequências das proteínas do envelope significativamente menor do que a dos vírus dos dadores.(21,22)

Vários estudos tem mostrado uma transmissão seletiva do VIH de mãe para filho, sendo apenas transmitidos os vírus que utilizam o recetor CCR5 para a entrada na célula.(19,21) Mais ainda, as crianças infetadas, em contraste com as suas mães, tendem a ter uma população de vírus homogénea, uma observação que sugere que um único genótipo ou um pequeno número de genótipos é transmitido. (23)

Numa investigação detalhada das sequências do envelope viral de 22 pares de mães e filhos, Nakamura *et al* (21) demonstraram que as características genótípicas e fenótípicas dos envelopes do VIH adquirido *in utero* (transmissão transplacentar) podem ser claramente distinguidas das do adquirido através da amamentação (transmissão através de mucosa) e também das variantes maternas, através do comprimento das sequências do envelope e do número de potenciais locais de glicosilação. Estes dados sugerem que as diferentes vias selecionam diferentes variantes virais maternas para a transmissão, o que poderá ter implicações nos mecanismos fisiopatológicos desta. (21)

Desta forma, parece haver uma seleção das populações virais transmitidas para a criança de entre as populações virais maternas, sendo que a via de transmissão influenciará o seu genótipo e fenótipo. O conhecimento destas características das populações virais transmitidas poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes e dirigidas.

Papel dos anticorpos maternos

O papel da imunidade materna na limitação da transmissão materno-infantil do VIH ainda é pouco claro. Ao contrário da IgA e da IgM, o anticorpo IgG específico para o VIH é adquirido passivamente pelo feto *in utero*, através de um transporte placentar mediado pelo recetor FcRn. A atividade neutralizante destes anticorpos IgG tem sido fortemente sugerida como influenciadora da taxa de transmissão. (22,24)

Várias investigações acerca do papel de anticorpos neutralizantes maternos na modulação da população de vírus fundadores na transmissão materno-infantil têm sido realizadas, gerando resultados conflituosos: em alguns estudos, nomeadamente Wu *et al* (25) e Dickover *et al* (26), os dados mostraram que os vírus fundadores representavam variantes de escape a anticorpos maternos adquiridos passivamente pelo feto, sugerindo um papel protetor da transmissão dos anticorpos neutralizantes; enquanto outros, Russell *et al* (27), não indicaram tal relação. (21) Visto que esta relação ainda é incerta, estudos adicionais são necessários para perceber as implicações clínicas dos anticorpos neutralizantes maternos na inibição da replicação do VIH na interface materno-fetal. (22,28)

Transmissão intrauterina

A transmissão intrauterina é a menos comum, sendo responsável por apenas 5 a 10% dos casos. Ocorre maioritariamente no terceiro trimestre de gravidez, deve-se principalmente a disseminação transplacentar hematogénica direta e geralmente deteta-se nos dois primeiros dias de vida. (20,24,28,29)

Esta baixa taxa de transmissão sugere a existência de mecanismos inatos e adaptativos para restringir a infeção através da placenta. Estudos recentes sugerem que, apesar de poder ser infetada pelo VIH, a placenta tem uma capacidade única de limitar a replicação vírica e a sua transmissão para o feto. Para isto pode contribuir o facto de ela possuir propriedades antivíricas naturais, como é evidenciado pela sua capacidade em produzir interferão (α e β) e péptidos antivirais. (28) Um outro mecanismo que poderá contribuir para esta limitação da transmissão pela placenta encontra-se na ação das células de Hofbauer (macrófagos placentares).

Johnson *et al* (31), mostraram recentemente que as células de Hofbauer expressam concentrações significativas de citocinas reguladores, IL-10 e TGF-beta, e que estas citocinas inibem a replicação do VIH em células de Hofbauer *in vitro*. Assim sendo, e visto que estas células expressam alguns dos (co) recetores para o VIH na sua superfície celular, nomeadamente CD4, CCR5, CXCR4 e DC-SIGN, podendo sequestrar anticorpos e complexos anticorpo-virião, as células de Hofbauer poderão ser mediadores chave para a modulação da transmissão intrauterina do VIH. (28)

A baixa taxa de transmissão por esta via pode também ser justificada por um desfasamento entre o momento da entrada do vírus no feto e o momento da infeção propriamente dita. A maioria das células fetais encontram-se num estado quiescente e a infeção produtiva e eficiente pelo VIH só ocorre em linfócitos T ativados. (18,28) Assim sendo, o VIH poderá entrar no feto contudo, na ausência de linfócitos adequadamente ativados, poderá não integrar ou estabelecer infeção imediatamente. É possível então que, mesmo que a entrada viral aconteça dias ou semanas antes do parto, a transmissão materno-infantil do VIH ocorra apenas na altura do parto, quando a ativação linfocitária fetal começa. (20,32)

Não obstante, existem fatores relacionados com a placenta que potenciam a transmissão intrauterina do vírus. O sistema imune na grávida, na placenta e no feto, durante a gravidez, é caracterizado por respostas regulatórias com um aumento de linfócitos T reguladores e linfócitos T *helper* 2. Contudo, enquanto as placentas de mães não transmissoras do VIH parecem manter este padrão predominantemente imunorregulador durante a gravidez, as placentas de mães que transmitiram o vírus exibem um padrão pró-inflamatório de libertação de citocinas. (30) Vários estudos têm também demonstrado que infeções do canal vaginal e infeções que causem inflamação da placenta, especialmente corioamnionite, podem aumentar a transmissão intrauterina do VIH. (7,19,33–35) Desta forma, é sugerida uma relação entre a inflamação e/ou estado pró-inflamatório da placenta e a transmissão intrauterina do VIH.

O papel de vírus associados a células e vírus livres na transmissão intrauterina ainda está por definir devido à dificuldade em efetuar estudos invasivos em grávidas. Contudo, estudos *in vitro* têm vindo a sugerir que são os vírus associados a células que contribuem mais significativamente para a infeção intrauterina, atravessando os trofoblastos placentares por um mecanismo de transcitose. (29)

Transmissão Intraparto

Na maioria dos casos, a transmissão materno-infantil ocorre na altura do parto, sendo esta via responsável por 30 a 50% dos casos de infeção infantil nas populações que praticam o aleitamento materno. Geralmente a deteção da infeção intraparto dá-se após a primeira semana de vida. (18–20,29)

A transmissão intraparto dá-se no trabalho de parto ou no parto e ocorre através do contacto mucocutâneo do recém-nascido com o sangue materno, líquido amniótico e secreções cervicovaginais durante o nascimento e a passagem pelo canal vaginal. Além deste contacto, microtransfusões através da placenta, que têm sido associadas às contrações uterinas no trabalho de parto, também contribuem para o alto risco de transmissão intraparto. Estas microtransfusões resultam numa troca de pequenas

quantidades de sangue materno e fetal que poderá resultar na transferência de células infectadas pelo VIH e vírus livres da mãe para a criança. (20,29,36,37)

Apesar de ainda não estar bem esclarecido, estudos recentes suportam um papel mais significativo dos vírus associados a células em detrimento dos vírus livres, nesta via de transmissão. (29)

As crianças infectadas intraparto experienciam uma progressão da doença mais rápida do que aquelas infectadas mais tardiamente. (21)

O tipo de parto, mais precisamente o parto vaginal, constitui um fator de risco. (7,34,38) A rutura de membranas antes do início do trabalho de parto e a duração de rutura superior a 4 horas estão associadas a maior transmissão intraparto. (7,8,36,38)

Transmissão Pós-parto

A transmissão pós-parto advém principalmente da prática da amamentação, e é responsável por mais de 40% das infeções por transmissão materno-infantil. Constitui uma das vias mais significativa nos países subdesenvolvidos. (19,20,29)

Atualmente o mecanismo de transmissão do VIH através do leite materno não está totalmente esclarecido. (39,40) Sabe-se contudo que o epitélio intestinal dos recém-nascidos contém grande quantidade de células T CD4+ CCR5+ ativadas que são suscetíveis à infeção pelo VIH, sendo que esta poderá ocorrer através do simples contacto de fluídos infectados com o epitélio, quebras na mucosa ou transcitose. (29) Além disso, têm sido detetados no colostro e no leite materno tanto vírus livres como vírus associados a células. Os níveis de RNA viral detetado no leite materno correlacionam-se com aqueles no plasma, sendo aproximadamente 100 vezes menores. O DNA viral tem também sido detetado em macrófagos e células T CD4+ do leite materno, sendo que estudos sugerem que estas células infectadas terão um papel mais importante na transmissão do que os vírus livres. (8,18,29,39) Quando comparados os níveis de vírus livres e de vírus associados a células, a transmissão inicial (< 9 meses) foi primariamente relacionada a vírus associados a células, enquanto a transmissão mais tardia foi relacionada tanto a vírus livres como a vírus associados a células. (41)

A presença do VIH no leite materno, e consequente taxa de transmissão, é aumentada por condições associadas ao aumento da permeabilidade do epitélio mamário, incluindo mudanças súbitas na frequência da amamentação, mastite e abscessos. (18)

A prática da amamentação materna está descrita como fator de risco para a transmissão materno-infantil do VIH. Apesar de o risco de transmissão ser mais elevado durante o início da lactação devido à elevada carga viral no colostro, mantém-se ao

longo da lactação e está associado a baixas contagens de CD4 maternas, duração da amamentação, carga viral materna, existência de mastite e prática de alimentação mista. (7,18,32,33,38)

O risco de transmissão aumenta com a prática de alimentação mista quando comparado com o aleitamento materno exclusivo ou o aleitamento artificial (8,32,37,42), sendo que estudos têm mostrado uma duplicação do risco na primeira situação. (32,42) O aleitamento materno exclusivo poderá moderar a taxa de infecção desta via por três razões: ajuda na maturação e integridade do trato gastrointestinal neonatal, possui uma variedade de substâncias bioativas com atividade antimicrobiana que interferem diretamente com o VIH ou indiretamente ao prevenir infecções por outros patogênicos que perturbem o epitélio, e contém substâncias como probióticos e citocinas que atenuam as respostas inflamatórias. (40)

Outros fatores influenciadores da transmissão materno-infantil

Existem vários parâmetros adicionais que têm sido envolvidos no risco de transmissão materno-infantil do VIH, nomeadamente a carga viral materna, a contagem de linfócitos T CD4+, o estadió da infecção VIH na mãe e os valores de vitamina A maternos. (19)

A carga viral plasmática materna é um fator de risco independente e o mais significativo de entre os vários, sendo que valores mais elevados estão relacionados com maiores riscos de transmissão intrauterina e intraparto. (8,19,33) O risco de transmissão varia de 1% em grávidas com carga viral de menos de 400 cópias para 32% em grávidas com uma carga viral de 100 000 cópias. (7)

A baixa contagem de linfócitos T CD4+ maternos e a progressão da infecção VIH na grávida/mãe para estadios mais avançados estão também demonstrados como sendo fatores de risco para a transmissão materno-infantil. (7,19,33,34)

Em relação à vitamina A, sabe-se que o défice desta é comum em grávidas e principalmente nas populações africanas. Posto isto, dados observacionais têm vindo a sugerir uma associação entre os baixos níveis desta vitamina nas grávidas infetadas e um risco aumentado de transmissão materno-infantil do VIH. (37,38,43,44)

Profilaxia da transmissão materno-infantil do VIH

A profilaxia da transmissão materno-infantil do VIH é um dos quatro componentes integrados pela OMS numa abordagem para prevenir/eliminar a infeção pediátrica pelo VIH. (45)

Sem medidas preventivas ou qualquer intervenção, a taxa de transmissão materno-infantil do VIH varia entre os 15% e os 45%. Com a implementação eficaz de programas de prevenção da transmissão materno-infantil e com a evolução contínua dos mesmos, esta taxa têm vindo a ser reduzida para valores inferiores a 1-2% nos países desenvolvidos. (3–5,7) Estes programas de prevenção devem incorporar várias estratégias, incluindo o acesso a planeamento familiar para prevenir gestações indesejadas, aconselhamento e teste universal do VIH integrado precocemente nos cuidados antenatais, terapêutica antirretroviral materna adequada durante a gravidez, parto e período pós-parto, profilaxia infantil pós-parto e escolha e aconselhamento do tipo de parto e das opções de alimentação para o recém-nascido. (45–49)

Nos países desenvolvidos, os programas de prevenção conseguem praticamente ser implementados e cumpridos sem falhas, contudo muitas das intervenções, pelo seu preço e complexidade, não são viáveis nem acessíveis nos países em desenvolvimento com recursos mais limitados. Existem assim alternativas às recomendações de primeira linha e programas que têm em vista a facilidade de implementação nestes ambientes. (49)

Terapêutica antirretroviral

A terapêutica antirretroviral têm como objetivo a supressão da replicação do VIH, resultando em melhorias no sistema imune e condição clínica de adultos e crianças que vivam com infeção VIH/SIDA. Os fármacos antirretrovirais podem reduzir a transmissão materno-infantil do vírus de várias formas, nomeadamente através da redução da replicação viral, baixando a carga viral no sangue e nas secreções genitais da grávida; pela profilaxia pré-exposição do feto ao utilizar fármacos que atravessem a placenta; pela profilaxia pós-exposição do bebé após o nascimento, que providencia proteção contra vírus livres e vírus associados a células que possam ter entrado na circulação sistémica da criança aquando o trabalho de parto e o parto; e ao reduzir eficazmente a transmissão através do aleitamento materno. (50)

As recomendações para os regimes antirretrovirais têm vindo a modificar e a progredir nas últimas décadas, alterando tanto os fármacos como a duração e os períodos em que estes são aplicados. Os regimes iniciais de dose única de nevirapina evoluíram para zidovudina de curta duração e posteriormente para as abordagens

conhecidas como Opção A, Opção B e atualmente para a Opção B+, formuladas pela OMS. (47)

Nas Opções A e B diferenciam-se as mulheres que necessitam de fazer terapêutica antirretroviral apenas para a profilaxia da transmissão materno-infantil do VIH daquelas que necessitam de a fazer para tratar a sua própria infeção, sendo que estas se identificam pela existência de sintomas significativos relacionados com a infeção VIH ou por um valor de células CD4+ inferior a 350 células/mL. Nas primeiras aplicam-se os esquemas pré-definidos, terminando a terapêutica quando o risco de transmissão já não se encontra presente, e nas segundas inicia-se terapêutica combinada o mais precocemente possível. (33,45,47,51)

Na Opção A, é recomendado que as grávidas iniciem monoterapia com zidovudina durante o período antenatal, a partir das 14 semanas de gestação, fazendo um reforço com nevirapina dose única no início do trabalho de parto. Durante o trabalho de parto administra-se também a primeira dose de um período de uma semana pós-parto de zidovudina e lamivudina. Às crianças expostas ao VIH é recomendado prescrever nevirapina diária desde o nascimento até uma semana após a cessação da amamentação, ou, caso não seja amamentado, durante as primeiras 4 – 6 semanas de vida. (7,51–53)

A Opção B providencia um regime de TARc tripla durante o período antenatal, a partir das 14 semanas de gestação, e continuada durante o parto e até 1 semana depois do final do período de amamentação se esta for praticada. Aos recém-nascidos é recomendado fazer profilaxia com doses diárias de nevirapina ou zidovudina nas primeiras 4 – 6 semanas de vida, independentemente do modo de alimentação. (7,51–53)

Ensaio clínicos randomizados recentes têm mostrado que o tratamento de todas as pessoas infetadas, independentemente do seu estado imune, reduz inequivocamente a morbilidade e mortalidade e que o uso de TARc durante a gravidez com maior duração é a intervenção mais eficaz para a prevenção da transmissão materno-infantil do VIH. Assim, atualmente recomenda-se a eliminação dos regimes de monoterapia e a preferência pelos regimes de mais longa duração e de terapêutica tripla, mais precisamente a Opção B+. (3,7,47,48,54)

A Opção B+ é a mais recente e foi primariamente implementada no Malawi em 2011. Após o sucesso na diminuição do risco de transmissão materno-infantil do VIH, muitos países seguiram-se na adoção desta opção, sendo hoje a recomendada tanto em países de baixa como de alta prevalência. Em 2015, 21 dos 22 países prioritários do Plano Global da OMS e da UNAIDS tinham já adotado a Opção B+. (51)

Recomendações atuais – Opção B+

Atualmente, a opção B+ é o programa de cuidados recomendado mundialmente, providenciando o tratamento da mãe enquanto oferece proteção à criança. Assim todas as mulheres grávidas ou a amamentar que estejam infetadas com o VIH devem iniciar TARc com três fármacos, independentemente do estadio clínico da infeção, da contagem de células CD4+ ou da carga viral. É recomendado o início da terapêutica o mais precocemente possível, preferencialmente aquando o diagnóstico, e a manutenção desta para toda a vida. (3,46–48)

O esquema terapêutico materno deve incorporar pelo menos um fármaco que atavesse a barreira placentar, uma vez que um dos mecanismos de prevenção da transmissão perinatal do VIH é a profilaxia pré-exposição da criança no período anteparto. Os fármacos de eleição são os da classe dos NRTI como a lamivudina, zidovudina, tenofovir, emtricitabina ou abacavir. Os esquemas preferidos normalmente são compostos por um esqueleto com dois fármacos da classe NRTI e um de uma outra classe. (48,55,56)

O esquema de TARc de 1ª linha para mulheres grávidas e que amamentam está harmonizado com o utilizado em adultos e adolescentes e inclui três fármacos: tenofovir, lamivudina (ou emtricitabina) e efavirenze. Já os regimes alternativos diferem dos regimes dos adultos: a 2ª linha para grávidas e mulheres a amamentar contém nevirapina a substituir o efavirenze, zidovudina a substituir o tenofovir e mantem a lamivudina. (46,51)

As grávidas que estejam sob um regime antirretroviral eficaz durante a gravidez devem mantê-lo durante o trabalho de parto e o parto. Contudo, se a carga viral perto do parto for superior a 1000 cópias/ml está indicada a administração de zidovudina de forma a reduzir o risco de transmissão. Esta deverá ser iniciada durante o trabalho de parto e continuada até à clampagem do cordão umbilical. Se o parto for por cesariana, a administração da zidovudina deverá ser iniciada 3 a 4 horas antes da cirurgia. (48,57)

A Opção B+ contempla o uso de TARc em mulheres grávidas por toda a vida e portanto recomenda que no período pós-parto todas as mulheres mantenham o esquema farmacológico prévio, independentemente da prática ou não de amamentação. A terapêutica antirretroviral materna com objetivo de suprimir a carga viral materna e para a profilaxia infantil reduz eficazmente a taxa de transmissão pós-natal. (7,8,13)

Em relação à profilaxia infantil pós-parto, as crianças devem receber 4 a 6 semanas de TAR diária com nevirapina ou zidovudina, a iniciar logo após o nascimento, e independentemente do método de alimentação. O regime de 4 semanas poderá ser ponderado em situações em que a mãe manteve consistentemente a supressão viral

com um regime de TAR combinada padrão e aderiu sem problemas ao esquema. (5,7,48)

A profilaxia neonatal torna-se particularmente importante quando se está perante uma criança com alto risco de adquirir infecção pelo VIH. As crianças com alto risco de aquisição do VIH são definidas como aquelas que 1) nascem de mães com infecção VIH que receberam menos de 4 semanas de TAR na altura do parto, 2) nascem de mães com infecção VIH com carga viral superior a 1000 cópias/ml nas 4 semanas anteriores ao parto, 3) nascem de mães com nova infecção VIH durante a gravidez ou o período de amamentação e 4) são identificadas pela primeira vez como estando em risco no período pós-parto não tendo havido portanto medidas profiláticas anteriores. Nestes casos, deve ser feita profilaxia dupla com nevirapina e zidovudina durante as primeiras 6 semanas. Se a mãe amamentar, a duração da TAR profilática infantil deverá ser alargada para 12 semanas, podendo-se manter a profilaxia dupla ou mudar para um esquema de nevirapina apenas. (5,46)

Se uma mãe que amamente interromper o regime materno de TAR, é recomendado fazer profilaxia infantil com nevirapina até 6 semanas depois de a mãe recomençar a sua TAR ou até 1 semana após a cessação da amamentação. (5)

Em termos de monitorização, a carga viral da grávida deve ser monitorizada a cada 2-4 semanas até haver uma supressão viral e depois a cada 3 meses ou uma vez por trimestre de gravidez. Em grávidas com uma adesão subótima aos antirretrovirais devem ser feitas monitorizações mais frequentes. Deve-se também avaliar a carga viral perto da data do parto de forma a ser possível planear o tipo de parto. (48)

A implementação da Opção B+ oferece diversas vantagens. Por um lado simplifica a aquisição, o fornecimento e a monitorização dos fármacos ao utilizar os mesmos que são utilizados no tratamento de adultos infetados. Por outro, não requer a contagem das células CD4+ para determinar a elegibilidade das grávidas para a terapêutica o que constituía um problema à adesão nas Opções A e B. Além disto, oferece proteção para futuras gestações e proteção contínua para casais serodiscordantes. (7,52)

A Opção B+ facilita a aplicação dos programas de prevenção da transmissão materno-infantil do VIH nos países em desenvolvimento. Contudo, em alguns com recursos mais limitados, os regimes de TAR mais curtos ainda são utilizados. (58)

Efeitos adversos da terapêutica antirretroviral

A utilização de TARc vitalícia por todas as mulheres infetadas com o VIH não só contribui substancialmente para a eliminação global da infecção pediátrica do VIH e para a melhoria da saúde materna, mas também aumenta rapidamente a exposição fetal a

fármacos antirretrovirais. A TAR durante a gravidez tem vindo a ser associada a riscos maiores de parto pré-termo e de baixo peso à nascença, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. (46,59)

Contudo a informação existente acerca dos efeitos adversos para o feto e da segurança dos fármacos é bastante limitada. (5)

Em relação à nevirapina, o conhecimento é limitado mas a OMS aconselha o seu uso com precaução em mulheres grávidas ou que possam estar grávidas. (60)

A zidovudina, apesar de ser considerado um dos fármacos mais seguros na população neonatal, tem vindo a ser associada a toxicidade e consequente disfunção mitocondrial a longo prazo, que pode culminar em distúrbios do sistema nervoso central. Contudo, as evidências não são inequívocas e investigação adicional é necessária para estabelecer uma relação. (5,8,14)

Desta forma, o benefício da TARc para a prevenção da transmissão e melhoria da saúde materna claramente supera os riscos identificados até à data. É contudo necessário fazer uma vigilância dos efeitos adversos nas crianças nascidas de mães VIH positivas e que foram expostas a estes fármacos, tentar definir melhor estes riscos e determinar uma forma de otimizar a TAR neste sentido. (14,59)

Teste materno para o VIH

O teste materno para a infeção VIH é essencial para identificar mulheres VIH positivas. A OMS recomenda que este seja disponibilizado o mais precocemente possível na gravidez, possibilitando que as mulheres infetadas e os seus filhos beneficiem dos recursos existentes e que haja uma gestão da gravidez, do parto e do período de amamentação, de forma a minimizar o risco de transmissão materno-infantil. (8,45,49,58)

O teste VIH pré-natal também têm como objetivo reconhecer mulheres VIH negativas, de forma a fazer um reforço da prevenção primária para a infeção VIH. (8,45)

Este teste normalmente consiste num teste serológico seguido, se positivo, por um outro confirmatório. Nos países ricos em recursos tendem a ser utilizados os testes ELISA enquanto nos países mais pobres em recursos utilizam-se os testes rápidos a anticorpos. (49)

Uma vez que a infeção VIH pode ser adquirida durante a gravidez e a infeção primária está associada a altos níveis de RNA viral plasmático, aumentando o risco de transmissão, o teste para o VIH deve ser repetido mais tardiamente na gravidez. (8,45,47,58)

Este segundo teste deve ser considerado principalmente em mulheres que têm um risco acrescido de adquirir o VIH durante a gravidez devido a condições como

infecções sexualmente transmissíveis concomitantes, abuso de drogas intravenosas ou parceiros sexuais múltiplos e em zonas em que o VIH têm alta prevalência. (49)

Assim, muitos países tanto ricos em recursos como pobres têm adotado uma estratégia em que o teste ao VIH é realizado em duas fases, com o primeiro a ser realizado o mais precocemente possível e o segundo no terceiro trimestre de gravidez. (8,45,49)

No entanto, o teste antenatal e a repetição do mesmo nem sempre se concretiza. Em 2010, apenas 35% das grávidas em países de baixos e médios rendimentos tiveram acesso ao teste VIH. (8,58) Estas baixas taxas devem-se a várias barreiras à implementação do mesmo, nomeadamente a falta de um sistema de saúde estruturado, impedimentos financeiros que resultam em falta de testes e um pobre aconselhamento; e barreiras sociais e culturais, como a estigmatização do diagnóstico do VIH e a necessidade das mulheres nestes ambientes terem que discutir com o parceiro antes de tomarem uma decisão. (8,45) Numa perspetiva mundial, sensivelmente um quarto das mulheres não recebem qualquer cuidado antenatal. (45)

Nos países de baixas prevalências do VIH, o teste mantém-se como componente chave para a eliminação da transmissão materno-infantil do VIH, estando integrado num conjunto de outros testes infecciosos relevantes para o ambiente em questão, como o da sífilis ou de hepatites virais. Desempenha também um papel importante em grávidas seronegativas que fazem parte de um casal serodiscordante ou que têm comportamentos de risco para a aquisição do VIH. (46)

Suplementação com vitamina A

Uma vez que se têm vindo a demonstrar uma possível associação entre o défice de vitamina A na mãe e um maior risco de transmissão materno-infantil do VIH, foi investigada a possibilidade de a suplementação das grávidas VIH-positivas com esta vitamina reduzir as taxas de transmissão. Contudo, está comprovado que esta medida não tem efeitos significativos sobre a transmissão materno-infantil do vírus. Desta forma, não é recomendada a suplementação com vitamina A em gestantes VIH-positivas como intervenção de saúde pública para reduzir o risco de transmissão vertical. (43,61)

Modo de parto adequado

Um aspeto chave na prevenção da transmissão materno-infantil do VIH é o controlo da carga viral materna aquando o parto, visto esta ser um forte preditor para o risco de transmissão. Posto isto, a carga viral determinará o tipo de parto a ser planeado. (48,62)

Estudos observacionais têm demonstrado que o parto por cesariana diminui significativamente o risco de transmissão materno-infantil se a concentração de RNA de VIH plasmático materno próximo do parto for superior a 1000 cópias/ml. Para cargas virais inferiores a 1000 cópias/ml o benefício é menos claro. (48,62,63) O parto por cesariana está então indicado em grávidas com cargas virais superiores a 1000 cópias/ml e é recomendado que seja programado para as 38 semanas de gestação, de forma a ser realizado antes da ruptura espontânea de membranas. (48,62) Se a cesariana estiver indicada por razões obstétricas e a carga viral materna for inferior baixa ou indetetável (inferior a 1000 cópias/ml), deverá ser programada para as 39 semanas para diminuir o risco de morbilidade neonatal. (48)

Em alguns países desenvolvidos é recomendado que a cesariana seja considerada quando a carga viral se encontra entre 50 e 1000 cópias/ml, ponderando vários fatores como a trajetória da carga viral, a duração da terapêutica antirretroviral, a aderência à terapêutica, fatores obstétricos e a preferência materna. (48)

No entanto, apesar de a cesariana representar uma estratégia importante para as grávidas com infeção VIH não tratada ou mal controlada, o parto vaginal é atualmente o tipo de parto recomendado, quando não há indicação obstétrica para cesariana programada, para todas as mulheres com carga viral inferior a 50 cópias/ml, podendo ser também considerado para aquelas com cargas virais inferiores a 400 cópias/ml. (64)

Independentemente da via de parto, a instrumentação durante o parto deve ser evitada a não ser que seja essencial, e os recém-nascidos devem ser lavados de forma a limpar resíduos de sangue. (46)

Em muitos países de baixos e médios recursos, onde as taxas de transmissão materno-infantil do VIH são mais elevadas, o parto por cesariana não é, frequentemente, uma opção viável. Nas áreas menos desenvolvidas do globo, a percentagem de nascimentos em que participam profissionais de saúde é de apenas 35%. Na África Subsaariana estima-se que essa percentagem se encontre entre 3,6% e 6,5%. (8)

Tem sido sugerido como alternativa para estes países subdesenvolvidos uma abordagem de baixo custo que consistiria na desinfeção da vagina antes e durante o trabalho de parto. Contudo, atualmente não existem evidências que apontem para um efeito da desinfeção da vagina no risco de transmissão materno-infantil do VIH. Posto isto, são necessárias investigações adicionais para determinar a possibilidade de utilização desta abordagem em zonas onde o parto por cesariana é indicado mas não viável. (63,65)

Prática do aleitamento materno

Até à data, foram identificadas três intervenções para a prevenção da transmissão pós-natal do VIH: completa evitação da amamentação, aleitamento materno exclusivo e profilaxia com antirretrovirais para o bebé. (66)

O único método que elimina completamente a transmissão materno-infantil do VIH através do leite materno é a não amamentação. Assim, é recomendado que seja completamente evitado o aleitamento materno em mulheres VIH positivas que tenham acesso a métodos de alimentação artificial seguros. Isto acontece maioritariamente em países desenvolvidos, onde a alimentação artificial é acessível e sustentável, a água limpa encontra-se amplamente disponível, as condições sanitárias são boas e a mortalidade por doenças infecciosas é baixa. (37,45,48,63)

Contudo, em países com recursos limitados esta abordagem não é viável nem segura. A evitação completa ou o encurtamento da amamentação por uma mãe infetada pelo VIH nestas zonas pode acarretar sérios riscos de saúde para as crianças, com ou sem infeção VIH. A inexistência de opções de alimentação artificial e a possibilidade de as únicas fontes de água disponíveis serem rios e lagos contaminados expõe as crianças a riscos como o de infeções ameaçadoras de vida e de malnutrição. (7,45,49,67)

Nestes ambientes onde a alimentação artificial não é viável, acessível, aceitável, segura e sustentável, a abordagem mais segura para assegurar a sobrevivência do recém-nascido é a prática do aleitamento materno, juntamente com tratamento antirretroviral materno e profilaxia da criança. Assim, neste contexto, a OMS recomenda que mães VIH-positivas façam aleitamento materno exclusivo até à idade de 6 meses, introduzindo a partir daí alimentos complementares e reduzindo a amamentação até aos 12 meses, desde que seja mantida a adesão da mãe à TARc. Desta forma, consegue-se minimizar a transmissão materno-infantil do VIH e otimizar os benefícios do aleitamento materno. A OMS recomenda que o aleitamento materno seja cessado apenas quando uma dieta segura e nutricionalmente adequada possa ser fornecida. (5,7,8,37,39,68)

Dá-se preferência ao aleitamento materno exclusivo, uma vez que tem sido demonstrado em estudos observacionais que este diminui o risco de transmissão pós-natal quando comparado com a alimentação mista. (45) No entanto, em muitas sociedades da África Subsaariana, é difícil encorajar as mães a praticar o aleitamento materno exclusivo. Frequentemente são oferecidos às crianças água, chá, papas de aveia e outros alimentos juntamente com o leite materno nas primeiras semanas de vida. Um estudo no Malawi mostrou que em 65% das crianças eram dados outros

alimentos no primeiro mês de vida, sendo que apenas 4% eram exclusivamente amamentados pela mãe. (69)

O aconselhamento e suporte social para o aleitamento materno exclusivo em países onde este está indicado têm aumentado a proporção de mulheres que aderem a esta forma de alimentação dos seus filhos, permitindo uma redução do risco de transmissão. (66)

Deteção da infecção pediátrica

No diagnóstico da infecção pediátrica do VIH deve ser utilizado um teste PCR para o VIH, específico para DNA ou RNA viral, sendo que os testes serológicos devem ser evitados. Isto porque os anticorpos maternos para o VIH são transmitidos passivamente através da placenta e podem persistir até aos 18 meses de idade, tornando estas crianças seropositivas durante esse período de tempo. Para o diagnóstico da infecção VIH ser feito em crianças com idade inferior a 18 meses, o PCR tem que ser positivo em pelo menos duas amostras independentes de sangue do bebé. (3,46,70)

Um teste inicial deve ser realizado ao nascimento de forma a permitir a rápida identificação dos recém-nascidos que são já positivos, possibilitando a realização do teste confirmatório e o início do tratamento da infecção VIH pediátrica o mais precocemente possível. Contudo, mais de 62% dos neonatos infetados podem ter um teste inicial negativo nas primeiras 48 horas de vida. (46,70)

Os testes posteriores são essenciais para excluir infecção em bebés que testam negativo à nascença. Se o recém-nascido não for amamentado, devem ser realizados dois testes após a cessação da profilaxia pós-exposição, o primeiro 2 semanas após e o segundo pelo menos 6 semanas depois, para excluir a infecção. (70)

Em circunstâncias em que se recorre ao aleitamento materno, os bebés devem ser regularmente testados. Além disso, são também necessários dois testes de PCR negativos, 2 e 6 semanas após a cessação da amamentação, para confirmar a não infecção do bebé. (70)

Segundo a OMS, em países de alta prevalência da infecção VIH, onde o recurso ao aleitamento materno é a norma, também as mães VIH negativas devem ser testadas periodicamente durante a amamentação.(46)

O acesso ao diagnóstico precoce da infecção VIH pediátrica tem melhorado significativamente nos últimos anos, contudo, em 2014, apenas 50% de todas as crianças expostas ao vírus foram testadas até ao segundo mês de idade. (46)

Limitações dos programas de prevenção

Nos países desenvolvidos as limitações à implementação bem-sucedida dos programas de prevenção residem sobretudo em oportunidades de intervenção desperdiçadas. A falta de aconselhamento pré-concepcional em casais serodiscordantes ou concordantes e as gravidezes não desejadas são limitações mais precoces que podem ser combatidas através da melhoria dos cuidados de saúde primários na vertente do planeamento familiar. Durante o decorrer da gravidez, o momento de início dos cuidados pré-natais poderá ser também otimizado, uma vez que quando demasiado tardios impedem que se ponha em prática algumas das medidas preventivas, nomeadamente a terapêutica antirretroviral materna e os testes de infeção VIH na grávida. Além disto, os comportamentos da grávida contribuem também para o insucesso dos programas, mais precisamente comportamentos sexuais de risco e abuso de substâncias durante a gestação que podem condicionar uma nova infeção pelo VIH numa gestante previamente negativa para o VIH. (48)

Nos países em desenvolvimento e com recursos mais limitados os desafios em implementar os programas de prevenção da transmissão materno-infantil do VIH são mais consideráveis e para os superar são necessárias soluções para problemas de longa data nos sistemas de saúde materna e infantil. Um dos principais problemas está na falta de um sistema de saúde estruturado, eficaz e disponível que providencie cuidados maternos e pediátricos com acesso a planeamento familiar e cuidados antenatais atempados. Estes sistemas de saúde ineficazes bem como as limitações financeiras destes países acarretam ainda baixas taxas de execução de testes VIH nas gestantes, uma deficiente e insuficiente providência de fármacos antirretrovirais e uma impossibilidade em fornecer alimentação artificial. As condições sanitárias são também limitantes e impedem a utilização de alimentação artificial ao dificultarem o acesso a água limpa e própria para consumo. Uma outra dificuldade reside nas barreiras culturais e sociais, que se manifestam pelo estigma ligado ao diagnóstico da infeção VIH, pela dificuldade em implementar o aleitamento exclusivo nestas populações e pela falha na aderência ao tratamento farmacológico pelas mães. Além disto, existem ainda dificuldades em assegurar a retenção a longo prazo dos pares mãe-criança nos cuidados de saúde existentes. (3,8)

CONCLUSÃO

A transmissão materno-infantil do VIH continua a representar um problema de saúde a nível mundial. Por um lado, com a introdução dos programas de prevenção, os novos casos de infeções pediátricas têm diminuído significativamente ao longo dos últimos anos, sendo que a transmissão materno-infantil do VIH apresenta taxas bastantes baixas em países desenvolvidos e foi já considerada como eliminada em alguns países. Contudo, por outro lado, nos países subdesenvolvidos e com recursos limitados mantém-se significativamente presente apesar dos esforços em contrário, com um impacto significativo na morbilidade e mortalidade materna e infantil.

Acerca dos mecanismos fisiopatológicos da transmissão materno-infantil do VIH, os conhecimentos atualmente são reduzidos. É certo que a transmissão pode ter lugar durante um de três momentos, nomeadamente a gestação, o parto ou o aleitamento materno, contudo os mecanismos inerentes a cada um deles nem sempre são os mais claros. Em relação ao vírus, parece haver uma seleção das populações transmitidas para a criança e, pelo menos na transmissão pós-parto, parece haver uma influência mais importante por parte dos vírus associados a células do que dos vírus livres. O papel dos anticorpos maternos e da sua transferência ao feto na limitação da transmissão materno-infantil do VIH também se encontra pouco claro. Conhece-se, contudo, alguns fatores influenciadores, designadamente a carga viral e a contagem de CD4+ maternos, o estadio da infeção materna, a presença de infeções secundárias, o modo de parto, a rutura de membranas superior a quatro horas e a prática da amamentação, principalmente se com um modo de alimentação misto. Posto isto, estudos adicionais são necessários para haver uma melhor compreensão destes mecanismos, o que poderá ser benéfico para o desenvolvimento de estratégias profiláticas mais direcionadas, mais eficazes ou até mais compatíveis com a aplicação em países de recursos mais limitados.

Em termos de medidas preventivas, as recomendações têm vindo a evoluir constantemente ao longo dos anos e atualmente são consensuais, resumindo-se à aplicação da Opção B+ da OMS. Esta preconiza o início de TARc em todas as grávidas infetadas prolongando-se para toda a vida e profilaxia pós-exposição de todos os recém-nascidos, juntamente com a evicção do aleitamento materno ou, em alternativa, o aleitamento materno exclusivo, a escolha adequada do modo de parto e a execução de testes maternos e pediátricos do VIH para identificação precoce de todas as grávidas e crianças infetadas. A carga viral materna é o fator mais importante para a transmissão, sendo por isso fundamental a supressão viral durante a gravidez e o período de amamentação. Esta abordagem é altamente eficaz e está implementada em países

desenvolvidos como Portugal. O maior desafio encontra-se na implementação eficaz dos programas de profilaxia em países subdesenvolvidos e com recursos limitados, que são também os que têm maior prevalência da infeção VIH. Nestes países existem algumas limitações à implementação e ao sucesso destes programas preventivos, limitações essas que estão relacionadas com a falta de sistemas de saúde estruturados e eficazes e com as condições económicas, sanitárias, culturais e sociais. Esforços adicionais são necessários para maximizar a adesão e principalmente a disponibilidade de cuidados nestes ambientes. Destaca-se a necessidade de deteção da infeção VIH nas grávidas infetadas e do fornecimento eficaz e diminuição do custo dos fármacos antirretrovirais.

Um aspeto importante a referir é também a falta de conhecimento acerca dos possíveis efeitos adversos a longo prazo dos fármacos antirretrovirais nas crianças. A investigação mais aprofundada destes é necessária e poderá vir a condicionar as abordagens atualmente praticadas.

Para o futuro fica a necessidade de investigação adicional em campos como a fisiopatologia de modo a compreender melhor esta forma de infeção pelo VIH e a otimizar as medidas preventivas para nos aproximarmos cada vez mais da erradicação global da transmissão materno-infantil do VIH. Também com este objetivo fica a necessidade de investir esforços e recursos na aplicação mais eficaz destes programas preventivos nos países em desenvolvimento. Posto isto, a evolução das estratégias de prevenção da transmissão materno-infantil do VIH, cada vez mais eficazes e adaptáveis aos diversos países, e o empenho na sua implementação fazem da eliminação da infeção pediátrica pelo VIH um objetivo cada vez alcançável.

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS. AIDS by the numbers. 2016. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers>
2. World Health Organization (WHO). Media centre HIV / AIDS Key facts. 2016; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
3. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(8):761–70.
4. World Health Organization (WHO). Global Update on the Health Sector Response to HIV, 2014. 2014; Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2014/en/>
5. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV): the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):169–81.
6. Roider JM, Muenchhoff M, Goulder PJR. Immune activation and paediatric HIV-1 disease outcome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):146–55.
7. Stevens J, Lyall H. Mother to child transmission of HIV: What works and how much is enough? *J Infect*. 2014;69:S56–62.
8. Byrne L, Fakoya A, Harding K. HIV in pregnancy: an international perspective. *Obstet Gynaecol*. 2012;14:17–24.
9. Tudor Car L, Van-Velthoven MH, Brusamento S, Elmoniry H, Car J, Majeed A, et al. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) programmes with other health services for preventing HIV infection and improving HIV outcomes in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD008741.
10. Bujan L, Pasquier C. People living with HIV and procreation: 30 Years of progress from prohibition to freedom? *Hum Reprod*. 2016;31(5):918–25.
11. Marques C, Guerreiro C, Soares SR. Lights and Shadows about the Effectiveness of IVF in HIV Infected Women: A Systematic Review. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2015;2015.
12. Matthews LT, Mukherjee JS. Strategies for harm reduction among HIV-affected couples who want to conceive. *AIDS Behav*. 2009;13(SUPPL. 1):5–11.
13. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: A systematic review

and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):1–8.

14. Coelho AVC, Tricarico PM, Celsi F, Crovella S. Antiretroviral treatment in HIV-1-positive mothers: Neurological implications in virus-free children. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1–17.

15. Diniz A, Duarte R, Bettencourt J, Melo T de, Gomes M, Oliveira O. Portugal: Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Direcção Geral de Saúde. 2015;

16. Ishikawa N, Newman L, Taylor M, Essajee S, Pendse R, Ghidinelli M. Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Cuba and Thailand. *Bull World Health Organ.* 2016;94:787–787A.

17. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014; Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>

18. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology Of Pediatric HIV Infection. *Immunol Rev.* 2013;254:143–69.

19. Ahmad N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. *Life Sci.* 2011;88(21–22):980–6.

20. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: Pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol.* 2010;37:721–37.

21. Nakamura KJ, Heath L, Sobrera ER, Wilkinson TA, Semrau K, Kankasa C, et al. Breast milk and in utero transmission of HIV-1 select for envelope variants with unique molecular signatures. *Retrovirology.* 2017;14(6).

22. Braibant M, Barin F. The role of neutralizing antibodies in prevention of HIV-1 infection: what can we learn from the mother-to-child transmission context? *Retrovirology.* 2013;10(103).

23. Kuhn L, Stein ZA. Mother-to-infant HIV transmission: timing, risk factors and prevention. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1995;9(1):1–29.

24. Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol.* 2007;17:381–403.

25. Wu X, Parast AB, Richardson B a, Nduati R, John-stewart G, Mbori-ngacha D, et al. Neutralization escape variants of human immunodeficiency virus type 1 are transmitted from mother to infant. *J Virol.* 2006;80(2):835–44.

26. Dickover R, Garratty E, Yusim K, Miller C, Korber B, Bryson Y. Role of Maternal Autologous Neutralizing Antibody in Selective Perinatal Transmission of Human

Immunodeficiency Virus Type 1 Escape Variants. *J Virol*. 2006;80(13):6525–33.

27. Russell ES, Kwiek JJ, Keys J, Barton K, Mwapasa V, Montefiori DC, et al. The Genetic Bottleneck in Vertical Transmission of Subtype C HIV-1 Is Not Driven by Selection of Especially Neutralization-Resistant Virus from the Maternal Viral Population. *J Virol*. 2011;85(16):8253–62.

28. Johnson EL, Chakraborty R. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(3):248–55.

29. Milligan C, Overbaugh J. The role of cell-associated virus in mother-to-child HIV transmission. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 3):S631–40.

30. Pfeifer C, Bunders MJ. Maternal HIV infection alters the immune balance in the mother and fetus; implications for pregnancy outcome and infant health. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):138–45.

31. Johnson EL, Chakraborty R. Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology*. 2012;9:101.

32. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:726–32.

33. Cavarelli M, Scarlatti G. Human immunodeficiency virus type 1 mother-to-child transmission and prevention: Successes and controversies. *J Intern Med*. 2011;270:561–79.

34. Tovo PA, Gabiano C, Tullisso S. Maternal clinical factors influencing HIV-1 transmission. *Acta Paediatr*. 1997;421:52–5.

35. King CC, Ellington SR, Kourtis AP. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV. *Curr HIV Res*. 2013;11(1):10–23.

36. Flynn PM, Abrams EJ, Fowler MG. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings. *UpToDate [Internet]*. 2016; Disponível em: www.uptodate.com

37. Bond K, Horvath T, Harvey K, Wiysonge CS, Read JS. The Cochrane Library and mother-to-child transmission of HIV: an umbrella review. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J*. 2007;2:4–24.

38. Peckham C, Newell M-L. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection : Nutrition / HIV Interactions. *Nutr Rev*. 2000;58(2):S38–45.

39. John-Stewart G. Prevention of HIV transmission during breastfeeding in resource-limited settings. UpToDate [Internet]. 2016; Disponível em: www.uptodate.com
40. Walter J, Kuhn L, Aldrovandi GM. Advances in basic science understanding of mother-to-child HIV-1 transmission. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3:146–50.
41. Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, Danaviah S, Thorne C, van de Perre P, et al. Cell-Free (RNA) and Cell-Associated (DNA) HIV-1 and Postnatal Transmission through Breastfeeding. *PLoS One*. 2012;7(12):e51493.
42. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384.
43. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(SUPPL. 1):36–54.
44. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS, Shey MS. A systematic review of randomized controlled trials of prenatal and postnatal vitamin A supplementation of HIV-infected women. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;104.
45. Mofenson LM. Prevention in Neglected Subpopulations: Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50(SUPPL3):S130–48.
46. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2016; Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
47. Kellerman SE, Ahmed S, Feeley-summerl T, Jay J, Maria H, Koumans E, et al. Beyond PMTCT: Keeping Exposed and Positive children healthy and alive. *AIDS*. 2013;27(2):S225–33.
48. Hardy E, Cu-Uvin S. Care of the HIV-infected pregnant woman in the developed world. *Obstet Med*. 2015;8(1):13–7.
49. Mepham SO, Bland RM, Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in resource-rich and -poor settings. *BJOG*. 2010;118:202–18.
50. Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint T. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(7).
51. Olakunde BO, Ndukwe CD. Non-adoption of Option B+ for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Nigeria: A look at the policymaking process. *J Public Health Policy*. 2016;38.

52. Karnon J, Orji N. Option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in developing countries: A review of published cost-effectiveness analyses. *Health Policy Plan.* 2016;31(8):1133–41.
53. Chi B., Stringer JS., Moodley D. Antiretroviral drug regimens to prevent mother - to-child transmission of HIV: a review of scientific, program, and policy advances for sub-Saharan Africa. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(2):124–33.
54. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1726–37.
55. Sturt A, Dokubo E, Sint T. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(3).
56. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. Antiretroviral pharmacokinetics in pregnant women. *Pharmacotherapy.* 2015;35(9):838–55.
57. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child hiv-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):903–14.
58. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014;11(2).
59. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4:e21–30.
60. De Nardo P, Gentilotti E, Nguhuni B, Vairo F, Chaula Z, Nicastri E, et al. Efavirenz-based antiretroviral therapy versus nevirapine-including regimens for prevention of mother-to-child transmission of HIV option B plus in resource-limited settings: is there anything missing? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(1):19–27.
61. World Health Organization (WHO). Suplementação de vitamina A durante a gestação para reduzir o risco de transmissão de HIV de mãe para filho. 2013; Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44627/31/9789248501807_por.pdf
62. Scott GB, Brogly SB, Muenz D, Stek AM, Read JS. Missed Opportunities for Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):621–8.
63. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission

of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1).

64. Raffe SF, Savage C, Perry LA, Patel A, Keith T, Howell R, et al. The management of HIV in pregnancy: A 10-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;210:310–3.

65. Wiysonge CS, Shey MS, Shang JD, Sterne JAC, Brocklehurst P. Vaginal disinfection for preventing mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4).

66. Horvath T, Madi B, Iuppa I, Kennedy G, Rutherford G, Read J. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).

67. Jackson DJ, Chopra M, Witten C, Sengwana MJ. HIV and Infant Feeding: Issues in Developed and Developing Countries. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2003;32:117–27.

68. Tuthill EL, Butler LM, Pellowski JA, McGrath JM, Cusson RM, Gable RK, et al. Exclusive breast-feeding promotion among HIV-infected women in South Africa: an Information–Motivation–Behavioural Skills model-based pilot intervention. Public Health Nutr. 2016;(7).

69. Ashiono E, Achwoka D, Mutugi J, Rakwar J, Wafula A, Chabikuli ON. Vertical HIV transmission in perinatally-exposed infants in South-Rift region of Kenya: a retrospective cross sectional study. BMC Public Health. 2017;17:207.

70. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: Optimizing health in preparation for adult life. HIV Med. 2015;44.